

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-298107

(43) 公開日 平成10年(1998)11月10日

(51) Int.Cl.*	識別記号	F I
A 6 1 K 45/00	A E D	A 6 1 K 45/00 A E D
31/13	A C F	31/13 A C F
31/40		31/40
31/445		31/445
31/55	A B M	31/55 A B M
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁)		

(21) 出願番号 特願平9-109334

(22) 出願日 平成9年(1997)4月25日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 奥平 一郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 角田 健司

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 八田 幹雄 (外1名)

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 鼻水等の気道分泌腺の機能亢進に対し極めて強力な抑制作用を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】 (a) 抗コリン作用薬と、(b) ケトチフェンおよびエピナスチンならびにこれらの塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる医薬組成物である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 抗コリン作用薬と、(b) ケトチフェンおよびエピナスチンならびにこれらの塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる医薬組成物。

【請求項2】 前記抗コリン作用薬はベラドンナ(総)アルカロイド、ヨウ化イソプロバミド、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウムおよび臭化オキシトロピウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 配合比が、前記抗コリン作用薬(a) 1重量部に対し前記薬剤(b) 0.02~250重量部である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】 気道分泌亢進抑制剤である請求項1~3記載の医薬組成物。

【請求項5】 風邪症候群治療剤である請求項1~4記載の医薬組成物。

【請求項6】 経口投与用剤である請求項1~5記載の医薬組成物。

【請求項7】 点鼻剤である請求項1~5記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規医薬組成物に関する。詳しくは、風邪症候群等による鼻水等の気道分泌腺の機能亢進を顕著に抑制する気道分泌亢進抑制剤等として有効な医薬組成物である。

## 【0002】

【従来の技術】気道(鼻腔、副鼻腔、咽頭、喉頭、気管および気管支)の分泌亢進は、主として種々の原因による気道粘膜の炎症により生ずる。たとえば、鼻水、水性鼻汁、水性鼻漏等は、直接的には主として鼻腔粘膜等の炎症(鼻炎)による分泌腺の機能亢進によるものである。これらの病因は、風邪症候群、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患、細菌等の感染症等多岐に亘っている。

【0003】かかる気道分泌亢進の治療としては、それぞれの病因に応じた原因療法が施されるが、例えば代表的病因である風邪症候群では、病原ウイルスが多種多様のためワクチンや抗ウイルス薬等で満足のいく治療効果のあがっているものはないのが現状である。

【0004】したがって、かかる気道分泌亢進の治療においては、対症療法の担う役割が依然大きく、とくに一般用医薬品の分野にあってはその重要性が高い。かかる対症療法としては、鼻腔粘膜等の炎症の発症にヒスタミンの遊離が関与していることから抗ヒスタミン薬が、また、気道分泌がコリン作用性神経の支配下にあるため抗コリン作用薬が利用されている。しかし、これらの薬剤の投与のみでは気道分泌亢進の抑制作用が必ずしも十分であるとはいえず、QOL向上の観点からも風邪症候群

等における二次感染予防の観点からも早期治療を達成すべく、さらなる強力な気道分泌抑制作用をもった薬剤の開発が強く望まれている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記従来技術に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、従来の対症療法剤では成し得ない極めて強力な気道分泌亢進の抑制作用を有する薬剤を提供することにある。

【0006】本発明の他の目的は、気道分泌亢進の抑制作用が増強された風邪症候群治療剤等を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するため、気道分泌亢進抑制作用を有する医薬組成物の処方について鋭意研究を行った結果、抗コリン作用薬および特定の抗アレルギー薬を配合することにより、気道分泌亢進の抑制に劇的な効果があることを見だし、本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、(a) 抗コリン作用薬と、(b) ケトチフェンおよびエピナスチンならびにこれらの塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる医薬組成物である。

【0009】本発明はまた、前記抗コリン作用薬はベラドンナ(総)アルカロイド、ヨウ化イソプロバミド、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウムおよび臭化オキシトロピウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記医薬組成物である。

【0010】本発明はさらに、配合比が、前記抗コリン作用薬(a) 1重量部に対し前記薬剤(b) 0.02~250重量部である前記医薬組成物である。

【0011】本発明はまた、気道分泌亢進抑制剤である前記医薬組成物である。

【0012】本発明はさらに、風邪症候群治療剤である前記医薬組成物である。

【0013】本発明はまた、経口投与用剤である前記医薬組成物である。

【0014】本発明はさらに、点鼻剤である前記医薬組成物である。

## 【0015】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物は、抗コリン作用薬と特定の抗アレルギー薬を配合してなるものである。

【0016】本発明の医薬組成物に用いられる抗コリン作用薬としては、ベラドンナ(総)アルカロイド、ヨウ化イソプロバミド、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム等が挙げられ、これらの単独または2種以上を使用することができる。

【0017】ここで、ベラドンナ(総)アルカロイドとは、ベラドンナ(*Atropa belladonna*)

a)、ハシリドコロ (*Scopolia japonica*、ロート) もしくはヒヨス (*Hyoscyamus nigr*e) またはこれらの類縁植物から抽出されるアルカロイド類をいい、ベラドンナエキス、ロートエキスまたはダツラエキスから抽出されるものを含む。

【0018】本発明の医薬組成物に用いられる抗アレルギー薬は、ケトチフェンおよびエピナスチンならびにこれらの塩類であり、具体的にはケトチフェン、フマル酸ケトチフェン、マレイン酸ケトチフェン、エピナスチン、塩酸エピナスチン、硝酸エピナスチン等が挙げられ、これらの単独または2種以上を使用することができる。

【0019】本発明の医薬組成物において、前記抗コリン作用薬の有効量は、経口では1日量当たり、ベラドンナ(総)アルカロイドでは0.1~1.0mg、好適には0.3~0.8mgがよく、ヨウ化イソプロパミドでは1~9mg、好適には2~8mgがよく、臭化イプラトロピウムでは0.3~1.5mg、好適には0.6~1.4mgがよく、臭化フルトロピウムでは0.5~2.0mg、好適には1.0~1.5mgがよく、臭化オキシトロピウムでは1.5~7.5mg、好適には3.5~6.5mgがよい。点鼻では1日量あたり、ベラドンナ(総)アルカロイドでは10~200 $\mu$ g、好適に20~160 $\mu$ gがよく、ヨウ化イソプロパミドでは100~900 $\mu$ g、好適には200~800 $\mu$ gがよく、臭化イプラトロピウムでは30~180 $\mu$ g、好適には60~160 $\mu$ gがよく、臭化フルトロピウムでは45~2500 $\mu$ g、好適には90~1500 $\mu$ gがよく、臭化オキシトロピウムでは150~750 $\mu$ g、好適には300~650 $\mu$ gがよい。

【0020】また、前記抗アレルギー薬の有効量は、経口では1日量当たり、フマル酸ケトチフェンでは0.2~5mg、好適には0.5~4mgがよく、塩酸エピナスチンでは2~25mg、好適には4~20mgがよい。点鼻では1日量あたり、フマル酸ケトチフェンでは50~250 $\mu$ g、好適には100~200 $\mu$ gがよく、塩酸エピナスチンでは0.2~2.5mg、好適には0.4~2.0mgがよい。

【0021】本発明の医薬組成物における有効成分の配合比は、前記抗コリン作用薬1重量部に対し前記抗アレルギー薬0.02~250重量部がよく、0.1~150が特に好ましい。前記配合重量比が下限未満では抗コリン作用薬単独の効果以上のものが得られず、上限を超えると眠気等の中枢神経系の副作用を生じる場合があるで好ましくない。

【0022】本発明の医薬組成物は、各種病因による気道分泌亢進抑制剤、鼻炎用剤、副鼻腔炎用剤、咽頭炎用剤、喉頭炎用剤、気管支炎用剤、風邪症候群治療剤、抗アレルギー剤等として利用することができる。この場合、上記薬剤成分に加えて、必要に応じてさらに他の薬

剤成分を配合してもよい。

【0023】たとえば、本発明の医薬組成物を風邪症候群治療剤とする場合、上記成分に加えて、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬、アドレナリン作用薬、鎮咳去痰薬、消炎酵素薬・抗炎症薬、カフェイン類、ビタミン類、生薬等を適宜配合することができる。

【0024】この場合、前記抗ヒスタミン薬としては、イソチベンジル、イプロヘプタチン、ジフェテロール、ジフェニルピラリン、ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、トリベレナミン、プロメタジン、アリメタジン、メキタジン、カルビノキサミン、クロルフェニラミン(d体、d1体)、アステミゾール、クレマスチン、トンジルアミン、ジメチンデン、ホモクロルシクリジン、フェネタジン、メクリジン、シプロヘプタジン等およびこれらの塩類が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0025】前記他の抗アレルギー薬としては、クロモグリク酸、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ベミロラスト、オザグレル、タザノラスト、スプラタスト、アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、アステミゾール、メキタジン、エメダスチン等およびこれらの塩類が挙げられ、これらの単独または2種以上を使用することができる。

【0026】前記アドレナリン作用薬としては、メチルエフェドリン(1体、d1体)、フェニルプロパノールアミン、フェニレフリン、メトキシフェナミン等およびこれらの塩類が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0027】前記鎮咳去痰薬としては、コデイン、ジヒドロコデイン、デキストロメトルファン、ノスカピン、ホミノベン、クロフェダノール、ベンプロペリン、ジメモルファン、クロペラスチン、エブラジノン、クロブチノール、オキセラジン、イソアミニル、ペントキシベリン、ジブナートナトリウム、ヒドロコタルニン、ブロムヘキシシン、アンブロキシソール、グアヤコールスルホン酸カリウム、L-メチルシステイン、L-エチルシステイン、カルボシステイン、アセチルシステイン等およびこれらの塩類が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0028】前記消炎酵素薬・抗炎症薬としては、塩化リゾチーム、ブロメライン、セラペプターゼ、セミアルカリプロティナーゼ、プロナーゼ、プロクターゼ、ストレプトキナーゼ、トラネキサム酸、グリチルリチン酸およびその類縁物質等が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0029】前記カフェイン類としては、カフェインおよび無水カフェインが挙げられる。

【0030】前記ビタミン類としては、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンC等およびこれらの誘導体なら

びにこれらの塩類が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0031】前記生薬としては、半夏、細辛、けい芥、生姜、甘草、柴胡、桂皮(枝)、(紫)蘇葉、麻黄、芍薬、五味子、黄ごん、川きゅう、地黄、黄連、桔梗、麦門冬、連翹、辛夷、丁字、うい香、ユーカリ、ラベンダー、薄荷等の生薬末およびそのエキス等が挙げられ、これらの単独または2種以上を用いることができる。

【0032】なお、これらの成分は単独または相互に混合して用いることができ、通常は一般用医薬品製造(輸入)承認基準等に準拠して配合される。

【0033】本発明の医薬組成物は、1日1回ないし数回に分けて、経口により全身的にまたは点鼻、吸入、噴霧等により局所的に投与することができる。また、投与量は、年齢、体重、病状により適宜増減することができる。

【0034】本発明の医薬組成物を経口投与用剤とする場合、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉剤、チュアブル剤、発泡剤、ドロップ剤、口中溶解剤、ドライシロップ剤等の固形製剤および内服液剤等の液状製剤に調製することができ、これらはいずれも常法により調製することができる。

【0035】この場合、固形製剤の調製には、乳糖、デンプン、砂糖、マンニトール、結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、PVPなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルクなどの滑沢剤が用いられ、この他に必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、矯味剤等を使用することができる。

【0036】また、液状製剤の調製には、ショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類等の界面活性剤、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネ

(実施例2)

塩酸フェニルプロパノールアミン	100g
塩酸エピナスチン	20g
ベラドンナ(総)アルカロイド	0.4g
塩化リゾチーム	90g(力価)
無水カフェイン	300g
乳糖	100g
微結晶セルロース	80g
ステアリン酸マグネシウム	52g
硬化ヒマシ油	7.6g

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、実施例1に準拠し100mgの錠剤を得た。

【0043】(実施例3)

シウム、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の増粘剤、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等の有機酸系・無機酸系のpH調整剤が用いられ、この他に必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、矯味剤、甘味剤等を使用することができる。

【0037】本発明の医薬組成物を点鼻剤等の局所投与用剤とする場合、固形状噴霧剤または液状噴霧剤に調製することができ、これらはいずれも常法により調製することができる。

【0038】この場合、固形状噴霧剤の調製には、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、PVP等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルク等の滑沢剤、防腐剤等を使用することができる。

【0039】また、液状噴霧剤の調製には、界面活性剤、溶解補助剤、緩衝剤等に加え、必要により保存剤、メントール、カンフル等の香料、色素、防腐剤等を使用することができる。

【0040】

【実施例】以下に、本発明の医薬組成物を実施例をもってさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0041】(実施例1)

塩酸フェニルプロパノールアミン	80g
フマル酸ケトチフェン	2g
ベラドンナ(総)アルカロイド	0.4g
塩酸フェニルプロパノールアミン	80g
乳糖	100g
微結晶セルロース	60g
ステアリン酸マグネシウム	48g
硬化ヒマシ油	9.6g

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、得られた混合粉末を直打法により1錠重量100mgになるように打錠し、錠剤を得た。

【0042】

塩酸フェニレフリン	30g
塩酸エピナスチン	20g
ヨウ化イソプロパミド	7.5g

グリチルリチン酸ジカリウム	200g
塩酸リドカイン	500g
無水カフェイン	300g
乳糖	200g
微結晶セルロース	130g

## (実施例4)

1-塩酸メチルエフェドリン	110g
フマル酸ケトチフェン	2g
ヨウ化イソプロバミド	7.5g
塩化リゾチーム	90g(力価)
無水カフェイン	300g
細辛	3g(原生薬換算量)
辛夷	3g(原生薬換算量)
乳糖	100g
微結晶セルロース	70g
ステアリン酸マグネシウム	60g
硬化ヒマシ油	8.5g

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、実施例1に準拠し100mgの錠剤を得た。

## 【0045】(実施例5)

塩酸ナファゾリン	50mg
フマル酸ケトチフェン	25mg
臭化イプラトロピウム	100mg
塩酸リドカイン	250mg

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、精製水100mlに溶解し、液剤を得た。

## 【0046】(実施例6)

塩酸テトラヒドロゾリン	100mg
フマル酸ケトチフェン	50mg
臭化フルトロピウム	150mg
塩化リゾチーム	250mg
塩酸リドカイン	300mg

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、精製水100mlに溶解し、液剤を得た。

## 【0047】(実施例7)

塩酸テトラヒドロゾリン	100mg
フマル酸ケトチフェン	35mg
臭化オキシトロピウム	450mg
塩化リゾチーム	250mg
塩酸リドカイン	250mg
塩化ベンゼトニウム	20mg

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した

ステアリン酸マグネシウム	90g
硬化ヒマシ油	22.5g
上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、実施例1に準拠し200mgの錠剤を得た。	
【0044】	

110g
2g
7.5g
90g(力価)
300g
3g(原生薬換算量)
3g(原生薬換算量)
100g
70g
60g
8.5g

後、精製水100mlに溶解し、液剤を得た。

## 【0048】(実施例8)

塩酸オキシメタゾリン	25mg
フマル酸ケトチフェン	50mg
ペラドンナ総アルカロイド	50mg
プロピオン酸フルチカゾン	50mg
塩化リゾチーム	250mg
塩酸リドカイン	250mg
1-メントール	10mg
塩化ベンゼトニウム	20mg

上記処方では各成分を各分量ずつ秤量し均一に混合した後、精製水100mlに溶解し、液剤を得た。

【0049】(全身投与による気道分泌亢進抑制試験)  
本発明の医薬組成物の全身投与(経口)による気道分泌腺の機能亢進抑制作用を、正常ラットを用いて検討した。

【0050】表1に示した処方により調整した本発明の医薬組成物を各群とも100mlの精製水に希釈し、各群5匹のddY系雄性ラットに2mlずつ経口投与した。投与2時間後に胸部を切開して気道を摘出し、気道液の量を測定して平均値を算出し、精製水2mlを経口投与した無投与群(コントロール群)の平均値と比較した。結果を表2に示す。

## 【0051】

## 【表1】

	A群 (mg)	B群 (mg)	C群 (mg)	D群 (mg)	E群 (mg)	F群 (mg)	G群 (mg)	H群 (mg)	コントロール (mg)
ペラドンナ総アルカロイド	100	100	—	—	100	—	—	—	—
ヨウ化イソプロバミド	—	—	7.5	7.5	—	7.5	—	—	—
フマル酸ケトチフェン	2	—	2	—	—	—	2	—	—
塩酸エピナスチン	—	20	—	20	—	—	—	20	—

【0052】

【表2】

	投与2時間後の気道分泌量 [平均値 n = 5] (対コントロール群抑制率)	
A 群	1.23ml	( 61.8%)
B 群	1.32ml	( 59.0%)
C 群	1.30ml	( 59.2%)
D 群	1.35ml	( 58.1%)
E 群	2.27ml	( 29.5%)
F 群	2.46ml	( 23.6%)
G 群	3.19ml	( 0.9%)
H 群	3.24ml	( -0.6%)
コントロール群	3.22ml	( — )

【0053】気道液分泌量の抑制の程度はA～D群が他の群より著しく増強しており、本発明の医薬組成物は、経口による全身投与において、それぞれの有効成分の単独投与では得られない強力な気道分泌の機能亢進抑制効果を示すことがわかった。

【0054】(局所投与による気道分泌亢進抑制試験) 本発明の医薬組成物の局所投与(点鼻)による鼻腔内分泌腺の機能亢進抑制作用を、正常ラットを用いて検討した。

【0055】表3に示した処方により調整した本発明の医薬組成物を各群とも100mlの精製水に希釈し、各群5匹のddY系雄性ラットに0.2mlずつ鼻腔内投与した。投与2時間後に鼻腔部を切開し、鼻腔膜上の分泌液量を測定して平均値を算出し、精製水0.2mlを鼻腔内投与した無投与群(コントロール群)の平均値と比較した。結果を表4に示す。

【0056】

【表3】

	I群 (mg)	J群 (mg)	K群 (mg)	L群 (mg)	M群 (mg)	N群 (mg)	O群 (mg)	P群 (mg)	Q群 (mg)	コントロール (mg)
ペラドンナ総アルカロイド	50	—	—	—	—	50	—	—	—	—
臭化イプラトロピウム	—	100	—	—	—	—	100	—	—	—
臭化フルトロピウム	—	—	125	—	—	—	—	125	—	—
臭化オキシトロピウム	—	—	—	400	—	—	—	—	400	—
フマル酸ケトチフェン	25	25	25	25	25	—	—	—	—	—

【0057】

【表4】

	投与2時間後の鼻腔内分泌量 [平均値n=5] (対コントロール群抑制率)	
I 群	0.25ml	( 90.2%)
J 群	0.34ml	( 86.7%)
K 群	0.40ml	( 84.3%)
L 群	0.37ml	( 85.5%)
M 群	2.36ml	( 7.5%)
N 群	1.25ml	( 51.0%)
O 群	1.38ml	( 45.9%)
P 群	1.47ml	( 42.4%)
Q 群	1.39ml	( 45.5%)
コントロール群	2.55ml	( — )

【0058】鼻腔内分泌量の抑制の程度はI～L群が他の群より著しく増強しており、本発明の医薬組成物は、点鼻による局所投与でも、それぞれの有効成分の単独投与では得られない強力な鼻腔内分泌の機能亢進抑制効果を示すことがわかった。

【0059】

【発明の効果】このように、本発明の医薬組成物は、(a)抗コリン作用薬と、(b)ケトチフェンおよびエピナスチンならびにこれらの塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなるので、全身投与及び局所投与のいずれにおいても気道分泌腺の機能亢進に対し極めて優れた抑制効果を示す。したがって、本発明の医薬組成物は、経口投与用剤および点鼻剤等の局所

投与剤として風邪症候群、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患、細菌等の感染症等における鼻水、水性鼻汁、水性鼻漏等の気道分泌腺の機能亢進に用いた場合極めて有用である。

【0060】また、本発明の医薬組成物は、必要に応じて抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬、アドレナリン作用薬、他の抗コリン作用薬、鎮咳去痰薬、消炎酵素薬・抗炎症薬、カフェイン類、ビタミン類、生薬等を配合することにより、風邪の諸症状のうちとくに鼻水等の気道分泌亢進の抑制に優れ、かつ風邪のその他の諸症状に合わせた処方や感冒薬とすることができ、各種の風邪症候群治療剤等として有用である。